

学位授与番号	医博甲第1362号
学位授与年月日	平成11年3月31日
氏名	加藤 秀 明
学位論文題目	ATM遺伝子群の発現と機能解析 — トリATM, FRP遺伝子の組織別, 発生段階別発現量の解析及びトリATM遺伝子のノックアウト細胞でのテロメラーゼ活性の測定 —
論文審査委員	主 査 教 授 渡 邊 洋 宇 副 査 教 授 山 本 博 教 授 三 輪 晃 一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

毛細血管拡張性小脳失調症 (ataxia-telangiectasia, A-T) は、原発性免疫不全症に分類される常染色体劣性遺伝病であり、その臨床症状は神経症状、免疫不全、高発癌性など多岐にわたる。この疾患では、ホモ接合、ヘテロ接合に共通して癌家族歴、特に乳癌の罹患頻度が高いことが知られている。その原因遺伝子 *atm* (ataxia-telangiectasia mutated) が1995年に同定されたことは、今後の乳癌をはじめとする腫瘍の原因、病態解明において大きな進歩であったといえる。

本研究では *atm* と、その相同遺伝子 *frp* (FKBP-rapamycin associated protein) の発現量及び機能の解析を目的として実験を行った。尚、機能解析は、トリ B リンパ球細胞株 DT40 細胞を用いた。

トリ *atm*, *frp* のヌクレオチド配列を明らかにし、その組織別、発生段階別発現量をノーザンブロットハイブリダイゼーションにより測定した。また、トリ B リンパ球細胞株 DT40 細胞で ATM 遺伝子をノックアウトし、作成した細胞での増殖速度及びテロメラーゼ活性を測定した。得られた結果は、以下の通りである。

1. P13キナーゼファミリーに属する *atm*, *frp* のトリ cDNA ヌクレオチド配列とこれらがコードする蛋白の構造が明らかとなった。
2. トリ *atm*, *frp* の発現量を組織別に検討した結果、*atm* は脳に、*frp* は脳、精巣で高発現していた。
3. トリ *atm*, *frp* の発現量を発生段階別に検討した結果、*atm* は 7 日をピークとして高発現し、*frp* は 5 日をピークとして徐々に発現量が低下していた。
4. トリ ATM 遺伝子をトリ B リンパ球細胞株 DT40 細胞でノックアウトした結果、その増殖速度は野性株と比較して有意に低下していた。
5. *atm* ノックアウト細胞のテロメラーゼ活性は、野性株と比較して明らかに増加していた。

以上の結果から、この遺伝子群が発生の初期段階より発現し、特に脳に強く発現したことは小脳失調などの神経変性に関連することが示唆され、また、*atm* の機能として、細胞増殖の抑制と細胞の癌化に関連しテロメラーゼの活性を抑制する可能性が示唆された。

以上、本研究は A-T の病態を遺伝子学的に解明したものであり、価値ある研究と評価された。